






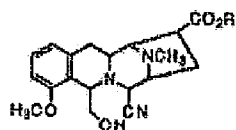
**METHOD FOR STABILIZING COMPOUND DX-52-1 AND LYOPHILIZED COMPOSITION THEREOF****Publication number:** JP10502616 (T)**Publication date:** 1998-03-10**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:****- international:** A61K31/495; A61K47/36; A61P35/00; C07D471/18;  
A61K31/495; A61K47/36; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-  
7): A61K31/495; A61K47/36; C07D471/18**- European:** C07D471/18**Application number:** JP19950527526T 19950421**Priority number(s):** WO1995JP00792 19950421; JP19940086337 19940425**Also published as:** WO9529178 (A1) EP0757688 (A1) US5977109 (A) AU685264 (B2) AU2267595 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 10502616 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9529178 (A1)

A storage stable dessicated composition is formed of a DX-52-1 derivative according to formula (I) and at least one saccharide. The composition may be formed by lyophilizing a composition which preferably has a pH of 7 - 12.



(I)

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-502616

(43) 公表日 平成10年(1998) 3月10日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 471/18		9053-4C	C 0 7 D 471/18
// A 6 1 K 31/495	ADU	9454-4C	A 6 1 K 31/495
47/36		7433-4C	47/36

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁)

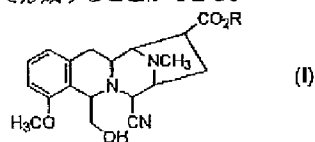
(21) 出願番号 特願平7-527526  
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995) 4月21日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996) 10月23日  
 (86) 国際出願番号 PCT/J P 9 5 / 0 0 7 9 2  
 (87) 国際公開番号 WO 9 5 / 2 9 1 7 8  
 (87) 国際公開日 平成7年(1995) 11月2日  
 (31) 優先権主張番号 6 / 8 6 3 3 7  
 (32) 優先日 1994年4月25日  
 (33) 優先権主張国 日本国 (J P)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, CN, CZ, F I, HU, J P, KR, NO, NZ, PL, RO, SK, US

(71) 出願人 協和醗酵工業株式会社  
 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号  
 (72) 発明者 中倉 政司  
 静岡県駿東郡長泉町下土狩180-4  
 (72) 発明者 早川 英治  
 静岡県裾野市茶畑495-15  
 (72) 発明者 黒田 徳幸  
 静岡県裾野市二ッ屋108-11

(54) 【発明の名称】 DX-52-1 化合物の安定化法及びその凍結乾燥組成物

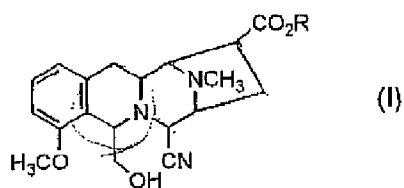
(57) 【要約】

式 (I) で表される DX-52-1 誘導体及び少なくとも 1 種類の糖から保存安定乾燥製剤が形成される。同製剤は好ましくは pH7~12 である組成物を凍結乾燥することによって形成することができる。



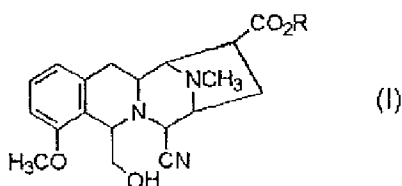
## 【特許請求の範囲】

## 1. 一般式 (I)



(式中、Rは水素または低級アルキルを表す) で表されるDX-52-1誘導体及び少なくとも1種類の糖を含有する溶液を調整し、凍結乾燥することを特徴とするDX-52-1誘導体の安定化法。

2. 請求項1記載の方法において、該溶液のpHが約7～12である方法。
3. Rが水素、直鎖または分岐のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである請求項1及び2記載の方法。
4. 該溶液中に含まれるDX-52-1誘導体の濃度が0.1～50mg/mlである請求項3記載の方法。
5. 当該糖の濃度が1～5,000mg/mlである請求項4記載の方法。
6. 該溶液のpHが少なくとも8程度である請求項5記載の方法。
7. 当該糖がラクトース、スクロース、ラフィノース、デキストラン、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、セロビオース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース、またはトレハロースである請求項6記載の方法。
8. 当該糖がラクトースである請求項7記載の方法。
9. 式 (I) :



(式中、Rは水素または低級アルキルを表す) で表されるDX-52-1誘導体が1～500重量部で、また少なくとも1種類の糖が10～5,000重量部で構成される

乾燥組成物。

10. 式中、Rは水素もしくは直鎖もしくは分岐のC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり、当該糖がラクトース、スクロース、ラフィノース、デキストラン、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、セロビオース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース、またはトレハロースである請求項9記載の組成物。

11. 当該糖がラクトースである請求項9記載の組成物。

12. 請求項9、10または11記載の組成物、さらに薬学的に許容される担体からなる座剤もしくは経口製剤。

## 【発明の詳細な説明】

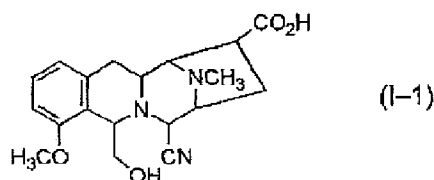
DX-52-1化合物の安定化法及びその凍結乾燥組成物

## 技術分野

本発明は、DX-52-1及びその誘導体の安定化法に関する。

## 背景技術

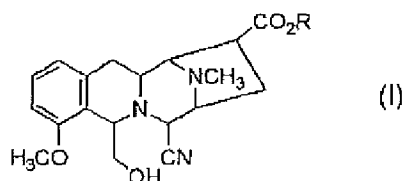
下記の式(I-I)で表されるDX-52-1及びその誘導体は、抗腫瘍作用を持つことが知られている(U.S. Patent No.4,650,869)。



しかしながらDX-52-1及びその誘導体は(以後、併せてDX-52-1誘導体という)水溶液中で分解しやすい。例えば、DX-52-1は水溶液中ではpH7以上のアルカリ側で比較的安定であるが、DX-52-1の長期保存性と安定性は十分ではない。DX-52-1を含有する長期保存可能な安定な製剤の開発が必要である。

## 発明の開示

本発明の目的は先行技術におけるこれらの不十分な点を克服することである。本特許は、式(I)に表されるDX-52-1誘導体の安定化法を提供し、式(I)：



(式中、Rは水素または低級アルキルを表す)で表されるDX-52-1誘導体及び少なくとも1種類の糖類を含有する溶液を調整するステップ、ならびにpHが7から12である該溶液を凍結乾燥するステップからなるDX-52-1誘導体の安定化法に関する。

さらに、本発明により、式(I)に表されるDX-52-1誘導体及び少なく

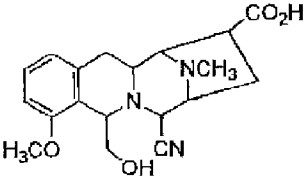
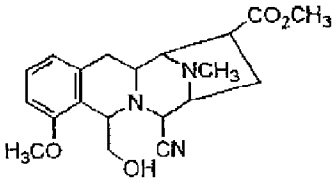
とも1種類の糖類を含有する乾燥組成物に関する。

本発明は式(I)で表されるDX-52-1誘導体が長期安定組成物を獲得するためのプロセスに関する。好ましくは低級アルキルは直鎖または分枝状の炭素数1～6のアルキルを表し、最も好ましくは低級アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシルを意味する。

式(I)で表されるDX-52-1誘導体は、U.S. Patent No.4,650,869記載の方法またはそれに準じて製造することができる。該869パテントにはDX-52-1の凍結乾燥製剤が示されているが、該製剤は下記実施例1中の糖を包含していない。

本発明に用いられるDX-52-1誘導体の具体例を下記第1表に示す。

第1表

化合物	$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta$ (ppm)
 <p>(DX-52-1)</p>	183.7, 156.4, 138.1, 129.0, 122.4, 121.4, 119.4, 110.1, 70.8, 65.5, 65.2, 58.7, 58.4, 58.3, 56.3, 45.1, 41.8, 33.0, 30.0 (D <sub>2</sub> O)
	175.91, 155.83, 136.19, 127.81, 122.05, 120.44, 117.82, 108.59, 70.45, 65.79, 64.70, 58.03, 57.84, 57.60, 55.32, 52.24, 42.77, 41.91, 32.96, 28.91 (CDCl <sub>3</sub> )

以下に、本発明について詳細に説明する。

式(I)で表されるDX-52-1誘導体及び少なくとも1種類の糖類を溶媒に溶解する。溶液は典型的には塩酸と水酸化ナトリウム水溶液を用いて、好ましくはpH 7～12の間に調整する。この溶液をメンブランフィルターを用いて無菌濾過し、続いて凍結乾燥する。

糖類の代表例としては、ラクトース、スクロース、ラフィノース、デキストラ

ン、マンニトール、イノシトール、ガラクトース、リボース、キシロース、マンノース、セロピオース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース、及びトレハロースなどが挙げられ、好ましくはラクトースが用いられる。糖類の濃度は、 $0.005\sim 1,000\text{mg}/\text{ml}$ 、好ましくは $1\sim 500\text{mg}/\text{ml}$ である。

DX-52-1誘導体及び少なくとも1種類の糖類が溶解される溶媒は特に限定されない。好ましい溶媒はそれ自体がpHを7~12の範囲に維持する。もしくは、塩酸及び水酸化ナトリウム水溶液を

加えることができる。水に加えて、溶媒の好ましい例としては緩衝液が含まれ、例えば、クエン酸/リン酸水素2ナトリウム緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、酢酸緩衝液、及びクエン酸緩衝液などの緩衝液が挙げられる。用いられる緩衝液の濃度は望ましくは、 $0.001\sim 0.5\text{M}$ である。

本発明の製剤は、その製剤化の目的に応じて、医薬品として許容される抗酸化剤、防腐剤、緩衝剤、無痛化剤、溶解剤、溶解補助剤、等張化剤、保存剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、着色剤、芳香剤、矯味剤、剤皮、懸濁化剤、乳化剤、塑性剤、及び界面活性剤などを含ませることができる。適当な添加剤としては、例えば、アスコルビン酸、ビタミンE、ブチルヒドロキシトルエン、ベンジルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤、p-ヒドロキシベンゾエート類、クロロブタノールなどの防腐剤、リン酸、クエン酸などの緩衝剤、ベンジルアルコール、リドカインなどの無痛化剤、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、でん粉、コーンスターチなどの賦形剤、プルラン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウムA型などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などの滑沢剤などが挙げられる。

凍結乾燥に供するDX-52-1誘導体の濃度は、望ましくは $0.001\sim 1,000\text{mg}/\text{ml}$ 、好ましくは $0.1\sim 50\text{mg}/\text{ml}$ である。溶液の凍結乾燥は、例えば、 $-50^{\circ}\text{C}$ で5時間（予備凍結）、 $-30^{\circ}\text{C}$ 、 $0.05\text{mbar}$ で35時間、 $0^{\circ}\text{C}$ 、 $0.05\text{mbar}$ で15時間（1次乾燥）、次いで $25^{\circ}\text{C}$ 、 $0.05\text{mbar}$ で10時間（2次乾燥）乾燥することにより行われる。

かくて凍結乾燥されたDX-52-1誘導体を含む含有してなる製剤

は、後の再溶解と注射のために、ゴム栓及びアルミキャップで密封される。この場合には、本特許の凍結乾燥生成物は米国該869特許の第3カラム、11行から14行記載事項と相似の、生理的な糖類を含む注射溶液を直接提供する。他方、本発明の製剤は、注射剤の他に、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤などの経口剤、また坐剤の剤型に含有させることができる。経口もしくは座剤を用いた投与のための製剤には薬学的に許容できる担体を使用することができる。例えば、経口投与のための懸濁液剤やシロップ剤のような液剤は水やスクロース、ソルビトール及びフラクトースのような糖、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールのようなグリコール、ごま油、オリーブ油及び大豆油のような油、p-ヒドロキシベンゾエートのような保存剤、いちごフレーバー及びペパーミントのようなフレーバー等を用いて形成することができる。顆粒剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤はラクトース、グルコース、スクロース及びマンニトールのような賦形剤、でん粉及びアルギン酸ナトリウムのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム及びタルクのような滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース及びゼラチンのような結合剤、脂肪酸エステルのような界面活性剤、グリセリンのような塑性剤等を用いて形成することができる。錠剤とカプセル剤は即時投与性の故に最も有用な経口服用単位である。錠剤とカプセル剤の形成のために固形薬用担体を用いられる。

本発明のDX-52-1誘導体を含む製剤を抗腫瘍剤として用いる場合、その投与量及び投与スケジュールは、患者の年齢、体重、及び症状などの要因により異なる。例えば、注射剤として用いる場合、通常、0.01~50mg/kgで、1日1回（単回投与または連日投与）または週に1~3回、3週間に1回などの間欠投与が推奨

できる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の具体的表現として、実施例及び関連する比較例を示す。



### 実施例 1

注射用蒸留水800mlにDX-52-1、1.0g、ラクトース50.0g、クエン酸1水和物0.3g及びリン酸水素2ナトリウム12水和物34.8gを溶解した。0.1規定塩酸と0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH8.0に調整した後、注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした。この溶液を5mlずつ10mlガラスバイアルに分注した後、凍結乾燥を行った。凍結乾燥は予備凍結を-50℃で5時間行い、1次乾燥を-30℃、0.05mbarで35時間、続いて0℃、0.05mbarで15時間実施後、2次乾燥を25℃、0.05mbarで10時間行った。凍結乾燥終了後、窒素気流下常圧に戻し、各バイアルはゴム栓とアルミキャップにより密栓し、DX-52-1凍結乾燥製剤を製造した。

### 実施例 2

注射用蒸留水800mlにDX-52-1、1.0g、ラクトース50.0g、クエン酸1水和物0.3g及びリン酸水素2ナトリウム12水和物34.8gを溶解した。0.1規定塩酸と0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH9.0に調整した後、注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした。この溶液を5mlずつ10mlガラスバイアルに分注した後、凍結乾燥を行った。凍結乾燥は予備凍結を-50℃で5時間行い、1次乾燥を-30℃、0.05mbarで35時間、続いて0℃、0.05mbarで15時間実施後、2次乾燥を25℃、0.05mbarで10時間行った。凍結乾燥終了後、窒素気流下常圧に戻

し、各バイアルはゴム栓とアルミキャップにより密栓し、DX-52-1凍結乾燥製剤を製造した。

### 比較例 1

注射用蒸留水800mlにDX-52-1、1.0g、クエン酸1水和物0.3g及びリン酸水素2ナトリウム12水和物34.8gを溶解した。0.1規定塩酸と0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH8.0に調整した後、注射用蒸留水を加えて全量を1000mlとした。この溶液を5mlずつ10mlガラスバイアルに分注した後、凍結乾燥を行った。凍結乾燥は予備凍結を-50℃で5時間行い、1次乾燥を-30℃、0.05mbarで35時間、続いて0℃、0.05mbarで15時間実施後、2次乾

燥を25℃、0.05m b a rで10時間行った。凍結乾燥終了後、窒素気流下常圧に戻し、各バイアルはゴム栓とアルミキャップにより密栓し、D X-5 2-1 凍結乾燥製剤を製造した。

実施例1、2及び比較例1で調整した凍結乾燥製剤の保存安定性は以下のようにして評価した。

#### 評価

実施例1、2及び比較例1で作製した凍結乾燥製剤を60℃の恒温槽に4週間保存した。D X-5 2-1 残存量の分析は高速液体クロマトグラフィー（H P L C）により行った。

#### 高速液体クロマトグラフィー分析条件

カラム：イナートジル O D S-2 4.6x250mm

移動相：50mMリン酸緩衝液（p H3.5）／アセトニトリル  
（82/18容量比）

流速：1.0m l／分

検出波長：220 n m

得られた結果を第2表に示す。

第2表

D X-5 2-1 の保存安定性（60℃、4週）

例番号	D X-5 2-1 の残存率（％）
実施例1	98.6
実施例2	99.0
比較例1	80.2

第2表から明らかなように、糖類の添加によりD X-5 2-1 凍結乾燥製剤の安定性が顕著に向上し、長期保存可能な安定な製剤が得られた。

#### 産業上の利用可能性

本発明により、D X-5 2-1 誘導体の安定化法、及び該方法により安定化されたD X-5 2-1 誘導体を含有してなる凍結乾燥製剤が提供される。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT.

International Application No. PCT/JP 95/00792		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D471/18 C07H3/00 A61K31/495 //(C07D471/18,241:00, 221:00,209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 128 370 (KYOWA HAKKO KOGYO) 19 December 1984 see example 1 & US,A,4 650 869 (HIRATA) 17 March 1987 cited in the application ---	1
Y	EP,A,0 108 817 (KANEKAFUCHI) 23 May 1984 see claims 1,7 -----	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 July 1995		Date of mailing of the international search report 14. 07. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 240-2040, Ex. 31 651 ext. 01. Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 95/00792

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-128370	19-12-84	JP-C- 1704821	27-10-92
		JP-B- 3070707	08-11-91
		JP-A- 59210086	28-11-84
		US-A- 4650869	17-03-87
EP-A-108817	23-05-84	NONE	